

10/516313

P26361.P03

DT05 Rec'd PCT/PTO 10 DEC 2004

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Yasukazu NAGATO et al.  
Appl. No: Not Yet Assigned PCT Branch  
Filed : Concurrently Herewith PCT/JP03/07478  
For : AGENT FOR SUPPRESSING SIDE EFFECTS OF ANTITUMOR AGENT

**CLAIM OF PRIORITY**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 and 365 based upon Japanese Application No. 2002-170781, filed June 12, 2002. The International Bureau already should have sent a certified copy of the Japanese application to the United States designated office. If the certified copy has not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted,  
Yasukazu NAGATO et al.

  
Bruce H. Bernstein  
Reg. No. 29,027

December 10, 2004  
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.  
1950 Roland Clarke Place  
Reston, VA 20191  
(703) 716-1191

10/51784 12.06.03

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D	01 AUG 2003
WIPO	PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日 2002年 6月12日  
Date of Application:

出願番号 特願2002-170781

Application Number:

[ST. 10/C]: [JP2002-170781]

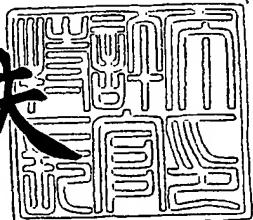
出願人 天藤製薬株式会社  
Applicant(s): 東海教育産業株式会社

BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月11日

今井康夫



特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

【書類名】 特許願  
【整理番号】 A21349A  
【提出日】 平成14年 6月12日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【発明者】  
  【住所又は居所】 神奈川県厚木市森の里 2-20-12  
  【氏名】 長戸 康和  
【発明者】  
  【住所又は居所】 大阪府大阪市平野区喜連西 3-17-6  
  【氏名】 村上 正裕  
【特許出願人】  
  【識別番号】 592066572  
  【氏名又は名称】 天藤製薬株式会社  
【特許出願人】  
  【識別番号】 596031963  
  【氏名又は名称】 東海教育産業株式会社  
【代理人】  
  【識別番号】 110000109  
  【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス  
  【代表者】 今村 正純  
【手数料の表示】  
  【予納台帳番号】 170347  
  【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
  【物件名】 明細書 1  
  【物件名】 図面 1  
  【物件名】 要約書 1  
【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 抗癌剤副作用抑制剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 縮合度 3 ~ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む抗癌剤副作用抑制剤。

【請求項 2】 縮合度 3 ~ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む脱毛抑制剤。

【請求項 3】 抗癌剤による脱毛を抑制するために使用する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 4】 ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的に L-乳酸から成る、請求項 1 から 3 の何れかに記載の薬剤。

【請求項 5】 縮合度 3 ~ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、ラクチドを式 (3) :  $M_e - N(R^1)(R^2)$  (式中、 $M_e$  はアルカリ金属を示す。 $R^1$  及び  $R^2$  は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示す。) で表される化合物の存在下で重合させることにより製造されるポリ乳酸混合物である、請求項 1 から 4 の何れかに記載の薬剤。

【請求項 6】  $M_e$  がリチウムである、請求項 5 に記載の薬剤。

【請求項 7】  $R^1$  及び  $R^2$  が各々独立に炭素数 1 から 6 のアルキル基である、請求項 5 又は 6 に記載の薬剤。

【請求項 8】  $M_e$  がリチウムであり、 $R^1$  及び  $R^2$  がイソプロピル基である、請求項 5 から 7 の何れかに記載の薬剤。

【請求項 9】 縮合度 3 ~ 20 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、実質的に環状のポリ乳酸混合物である、請求項 1 から 8 の何れかに記載の薬剤。

【請求項 10】 請求項 1 から 9 の何れかに記載の薬剤を含む、抗癌剤副作用抑制または脱毛抑制のための飲食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗癌剤副作用抑制剤及び脱毛抑制剤に関する。より詳細には、本発

明は、アドレアマイシンなどの抗癌剤による副作用を抑制し、脱毛抑制作用を發揮できる医薬品、特定保健用食品、健康食品等として用いることができる薬剤に関する。

#### 【0002】

##### 【従来技術】

近年、多種類の抗癌剤の開発が進み、抗癌剤は多くの固形腫瘍治療の主要な治療法となっている。しかしながら、多くの抗癌剤は、腫瘍細胞のみに特異的に作用するものではなく、正常細胞にも影響して副作用を生じる。多剤併用療法又は短期大量投与療法などにより抗癌剤の有効率が上昇し、幅広く臨床へ応用されている一方、投与量の増加による副作用も大きな問題となっている。

#### 【0003】

例えば、現在臨床で用いられている抗癌剤には、ナイトロジエンマスターDやシクロフォスファミド等のアルキル化剤、5-フルオロウラシルやシトシンアラビノサイド等の代謝拮抗剤、マイトマイシンやブレオマイシン等の抗生物質、その他植物アルカロイド、シスプラチニン、ホルモン剤など多種類の抗癌剤があり、その副作用は骨髄抑制、脱毛、嘔吐、消化管障害、肝毒性、腎毒性、心毒性、肺毒性、口内炎、皮膚障害、神経毒性などほぼ全身に及んでいる。

#### 【0004】

抗癌剤の投与量、投与間隔に相関して強く顯れる副作用である脱毛は生命に直接影響するものではなく、また身体的苦痛を与えるものではないとはいえ、患者の心理状態に及ぼす影響は大きく、患者のQOL (Quality Of Life) を低下させる深刻な問題となっている。

#### 【0005】

人の体毛は身体中に存在する毛胞内の毛母細胞の分化により成長する。体毛の頭部の毛胞（頭皮毛器官）は成長速度が最も早く、かつその成長期間が長いため体毛のうちで最も長くなる性質を有し、成長期にある毛胞の割合が高いことが知られている。脱毛症は、臨床的に簡単に分類すると、男性型脱毛症、円形脱毛症、老人性脱毛症、先天性脱毛症、内分泌異常などの代謝異常或は栄養障害、ショック症状、持続性高熱などの全身疾患に随伴する脱毛、頭髪部に生じた各種皮膚

症状などの疾患に続発する続発性脱毛、薬物性脱毛に分類され、遺伝的要因から疾病までその原因是様々であるが、頭部の毛胞（頭皮毛器官）に障害をきたす結果となる。抗癌剤による脱毛症状の機序は正確には判明されていないが、頭皮毛器官は他の部位の毛器官より生物学活性が著しく高いため、骨髓リンパ組織、消化管粘膜上皮組織と並んで、抗癌剤による障害を受け易く、毛胞内毛母細胞が障害される。その結果、毛母細胞機能の成長が中断し、毛球が変形して委縮毛あるいは栄養障害毛となって毛が脱落するか、毛器官が急速に休止期に移行して脱毛することになる。

#### 【0006】

抗癌剤による脱毛症状は、アドレアマイシンを始めとするアンスラサイクリン系薬剤や、エンドキサンあるいはエトポシドなどが発生頻度としては高く、また脱毛症状の強度も強い。他には、ニトロソウレア、5-フルオロウラシル、シスプラチニン、インターフェロンなどにも見られる。

#### 【0007】

抗癌剤による副作用である脱毛を抑制する方法としては、抗癌剤に特異的な拮抗剤を併用する方法（例えばCo-enzyme Q10併用法）、頭皮毛器官に達する抗癌剤の量を低下させるために経口又は静注による投与を避けた投与経路の変更（例えば、動脈内又は腹腔内投与法）、並びに、駆血帯を用いて頭皮への血液を減少させ、投与された抗癌剤の毛根への到達を抑制しようとする頭皮血流遮断法などがあるが、いずれも十分な効果が得られていない。投与経路の変更は、例えば肝腫瘍などの動脈支配が明確な癌種にしか動脈内投与は適応できない。頭皮血流遮断法については患者に多大な苦痛を与えるという問題がある。また他には頭皮温を22℃以下にすることで脱毛を防止する頭蓋（頭部）冷却法があるが、その効果の評価は確定されておらず、特に抗癌剤の投与量が増えた場合、経口投与の場合は全く効果がないという報告もある。また頭部を長時間にわたり冷却することが必要なため、患者の動きがその間に抑制されたり、外観から患者が不快に思うこと、また煩雜な手間が看護側にも要求されるという問題がある。こうした背景から、抗癌剤の投与継続における患者のQOL向上のために、安全に使用できる抗癌剤副作用抑制剤の開発が求められている。

**【0008】**

これまでの研究により、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリL-乳酸混合物は、抗悪性腫瘍剤として有用であることが報告されている（特開平9-227388号公報および特開平10-130153号公報）。しかしながら、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が抗癌剤の副作用により生じる脱毛に及ぼす効果については報告されていない。

**【0009】****【発明が解決しようとする課題】**

本発明は、抗癌剤の使用により生じる脱毛などの副作用を抑制することができる新規な抗癌剤副作用抑制剤を提供することを解決すべき課題とした。本発明はまた、新規な脱毛抑制剤を提供することを解決すべき課題とした。本発明はさらに、上記薬剤を利用した抗癌剤副作用抑制及び脱毛抑制のための飲食品を提供することを解決すべき課題とした。

**【0010】****【課題を解決するための手段】**

本発明者らは、上記課題を解決することを目的とした検討を行うために、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物をアドレアマイシンと一緒に癌発症型モデルマウスに投与し、ポリ乳酸混合物によるアドレアマイシンの副作用の抑制効果を検討した。その結果、上記ポリ乳酸混合物は、アドレアマイシンの副作用による脱毛を抑制することが判明した。本発明はこれらの知見に基づいて完成したものである。

**【0011】**

即ち、本発明によれば、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む抗癌剤副作用抑制剤が提供される。

本発明の別の側面によれば、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む脱毛抑制剤が提供される。

本発明の薬剤は、好ましくは、抗癌剤による脱毛を抑制するために使用することができます。

好ましくは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸は実質的にL-乳酸から

成る。

#### 【0012】

好ましくは、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、ラクチドを式(3)： $M_e - N(R^1)(R^2)$  (式中、 $M_e$ はアルカリ金属を示す。 $R^1$ 及び $R^2$ は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示す。)で表される化合物の存在下で重合させることにより製造されるポリ乳酸混合物である。

好ましくは、上記式で $M_e$ はリチウムである。好ましくは、上記式で $R^1$ 及び $R^2$ は各々独立に炭素数1から6のアルキル基である。さらに好ましくは、上記式で $M_e$ はリチウムであり、 $R^1$ 及び $R^2$ はイソプロピル基である。

好ましくは、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、実質的に環状のポリ乳酸混合物である。

#### 【0013】

本発明の別の側面によれば、上記した本発明の抗癌剤副作用抑制剤または脱毛抑制剤を含む、抗癌剤副作用抑制または脱毛抑制のための飲食品が提供される。

#### 【0014】

本発明のさらに別の側面によれば、抗癌剤副作用抑制剤または脱毛抑制剤またはこれらを含む飲食品の製造における、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の有効量をヒトなどの哺乳動物に投与することを含む、抗癌剤の副作用を抑制するか、および／または脱毛を抑制するための方法が提供される。

#### 【0015】

##### 【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施態様および実施方法について詳細に説明する。

本発明の抗癌剤副作用抑制剤および脱毛抑制剤（以下、本発明の薬剤と称する場合もある）は、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含むものであり、例えば、抗癌剤の副作用として生じる脱毛を抑制するために使用することができる。

#### 【0016】

本明細書で言う抗癌剤副作用としては、抗癌剤の投与により生体に生じる好ましくない症状の全てを包含するが、例えば、脱毛、骨髓抑制、嘔吐、消化管障害、肝毒性、腎毒性、心毒性、肺毒性、口内炎、皮膚障害及び神経毒性などが挙げられる。本発明の抗癌剤副作用抑制剤は、これらの中でも特に、脱毛を抑制するために使用することができる。

### 【0017】

本発明のポリ乳酸混合物を投与することにより、脱毛などの副作用を抑制するべき抗癌剤としては、例えば、アドレアマイシン、ダウノルビシン、ダウノマイシン、アクラシノマイシンA、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、クロモマイシンA<sub>3</sub>、プレオマイシン、ペプロマイシン、ネオカルチノスタチン、オーロモマイシン等の抗生物質系抗癌剤を挙げることができる。その他の抗癌剤としては、植物アルカロイドのポドフィリン系化合物であるエトポシド；ビンクリスチン、ビンプラスチン、ビンデシン等の他の植物アルカロイド系抗癌剤；メトトレキサート、5-フルオロウラシル、5-フルオロデオキシウリジン、テガフル、カルモフル、シトシンアバビノシド、シクロシチジン、6-メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、6-チオグアニン等の代謝拮抗系抗癌剤；ナイトロジエンマスター、シクロホスファミド、ニムスチン、ラニムスチン、カルボコン等のアルキル化剤系抗癌剤；その他、L-アスパラギナーゼ、シスプラチン、エストラムスチン、ピシバニール、クレスチン、レンチナン、シゾフイラン、レバミゾール、ベスタチン、ホルフェニシノール、並びにホルモン剤等の抗癌剤が挙げられる。

### 【0018】

本発明の薬剤及び飲食品においては、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が有効成分として用いられる。

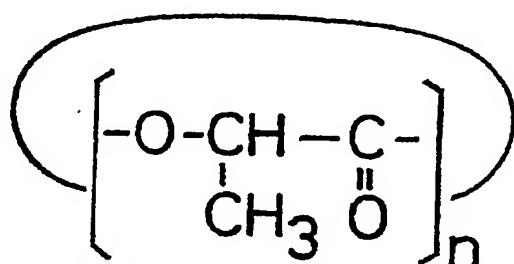
本明細書で言う「ポリ乳酸混合物」とは、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸が任意の割合で存在する混合物を意味する。即ち、「混合物」という用語は、縮合度3～20の何れかを有するポリ乳酸の混合物であることを意味すると同時に、環状および鎖状のポリ乳酸の混合物を含む概念としても用いられる。このような「ポリ乳酸混合物」は、本明細書中以下に述べるように、乳酸を

脱水縮合し、適当な方法で精製することにより得ることができる。なお、本明細書では便宜上「ポリ乳酸混合物」という用語を用いたが、この中には一定の縮合度を有する環状のポリ乳酸または一定の縮合度を有する鎖状のポリ乳酸といった单一成分から成るポリ乳酸も含まれる。

縮合度とは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸単位の数を意味する。例えば、環状のポリ乳酸は下記の構造式を有することが推測されるが、式中のnが縮合度を表す（即ち、n = 3 ~ 20）。

【0019】

【化1】



【0020】

本明細書で単に「乳酸」と称する場合、この乳酸にはL-乳酸、D-乳酸またはこれらの任意の割合の混合物の全てが包含される。本発明においては好ましくは、乳酸は実質的にL-乳酸から成る。ここで言う「実質的に」とは、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率 [即ち、(L-乳酸単位数 / L-乳酸単位数 + D-乳酸単位数) × 100] が、例えば70%以上、好ましくは80%以上、より好ましくは85%以上、さらに好ましくは90%以上、特に好ましくは95%以上であることを意味する。なお、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率は、出発物質として使用する乳酸中に存在するL-乳酸とD-乳酸の比率に依存する。

【0021】

縮合度3~20の環状及び/又は鎖状のポリ乳酸混合物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、特開平9-227388号公報、特開平10-130153号公報、または特願平11-39894号明細書（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）などに記

載の製造方法により得ることができる。

より具体的には、例えば、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、下記の方法Aにより得ることができる。

### 【0022】

方法A：

先ず、乳酸（好ましくは、実質的にL-乳酸から成る乳酸）を不活性雰囲気下で脱水縮合させる。不活性雰囲気としては、例えば、窒素ガス、アルゴンガスなどが挙げられるが、窒素ガスを用いるのが好ましい。

脱水縮合反応は、常圧～1mmHg程度の減圧下、110～210℃、好ましくは130～190℃の温度で行われるが、段階的減圧および段階的昇温によって行うのが特に好ましい。反応時間は適宜設定できるが、例えば1～20時間反応を行うことができる。段階的減圧および段階的昇温を用いる場合には、反応時間を2以上から成る部分的な反応時間に分け、それぞれの部分において圧力と温度を設定して反応を行う。段階的減圧を用いる場合は、例えば、常圧→150mmHg→3mmHgと減圧することができ、段階的昇温を用いる場合は、例えば、145℃→155℃→185℃と昇温することができる。実際には、これらを組み合わせて、例えば、145℃で常圧で3時間、145℃で150mmHgで3時間、155℃で3mmHgで3時間そして185℃で3mmHgで1..5時間反応を行うことができる。

### 【0023】

次いで、この脱水縮合反応により得られた反応混合物にエタノールおよびメタノールを加え、濾過して濾液を乾燥してエタノールおよびメタノール可溶分が得られる。即ち、本明細書で言う「エタノールおよびメタノール可溶分」とはエタノールとメタノールの混合液に可溶な画分を意味する。なお、エタノールおよびメタノール可溶分を得る際には、脱水縮合反応の反応混合物をエタノールおよびメタノールと混合するが、その際のエタノールとメタノールの比率は適宜設定することができ、例えばエタノール：メタノール=1：9である。なお、反応混合物にエタノールとメタノールを添加する順番、方法などは限定されず、適宜選択することができ、例えば、脱水縮合反応の反応混合物に先ずエタノールを添加し

、次いでメタノールを添加することができる。

#### 【0024】

上記で得られたエタノール・メタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィー、特にオクタデシルシラン（ODS）カラムを用いたクロマトグラフィーに付し、まずpH 2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離する画分を除去し、次いでpH 2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液、好ましくは99重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離してくる画分を採取すると、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が得られる。

上記のようにして得られた環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、水酸化ナトリウムなどのアルカリ物質で中和し、減圧乾燥後、常法により下記に述べるような所望の形態に製剤化することができる。

#### 【0025】

本発明で用いる縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を製造するための別法としては、例えば、特願平11-265715号明細書に記載された方法（方法Bとする）または特願平11-265732号明細書に記載された方法（方法Cとする）を挙げることができる（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）。以下、方法Bおよび方法Cについて具体的に説明する。

#### 【0026】

方法B：

この方法は、ラクチドをR<sub>i</sub>Y<sub>i</sub>L<sub>i</sub>（式中、Rは脂肪族基又は芳香族基を示し、Yは酸素原子又はイオウ原子を示す）で表されるリチウム化合物の存在下で重合させることによって環状乳酸オリゴマーを製造する方法である。重合反応を実施する場合、リチウム化合物（R<sub>i</sub>Y<sub>i</sub>L<sub>i</sub>）の使用割合は、ラクチド1モル当たり、1～0.1モル、好ましくは0.2～0.3モルの割合である。反応温度は-100～0℃、好ましくは-78～-50℃である。反応は、-78～-50℃の温度で開始し、徐々に室温にまで昇温させるように実施するのが好ましい。反応は、好ましくは反応溶媒の存在下で実施される。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン等の環状エーテルの他、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等を用い

ることができる。反応雰囲気としては、窒素ガスやアルゴン等の不活性ガス雰囲気が用いられる。反応圧力は特に制約されず、好ましくは常圧である。

### 【0027】

なお、上記のようにして得られる乳酸オリゴマーの組成（即ち、環状乳酸オリゴマーと鎖状乳酸オリゴマーの混合比率）は、反応助剤として用いるリチウム化合物によって変動する。リチウム化合物として炭素数1～3のアルキルアルコールのリチウム化合物（ROLi）（式中、Rは炭素数1～3のアルキル基）を用いる場合には、環状乳酸オリゴマーと鎖状オリゴマーとの混合物（環状乳酸オリゴマーの割合：80～85重量%）が得られる。一方、リチウム化合物としてt-ブチルアルコール等の炭素数4以上のアルキルアルコールのリチウム化合物や、チオフェノール化合物を用いるときには、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

### 【0028】

#### 方法C：

この方法は、(i) 乳酸を350～400mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドを留出させずに副生水のみを留出除去する第1加熱工程、

(ii) 該第1加熱工程終了後、反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1mmHg／分で15～20mmHgまで降下させるとともに、その降圧に際し、ラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が15～20mmHgに降下後、同圧力条件及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して鎖状乳酸オリゴマーを主成分とする脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、

(iii) 該第2加熱工程終了後、0.1～3mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱して該鎖状乳酸オリゴマーを環化させ、環状オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

からなることを特徴とする方法である。

### 【0029】

この方法では先ず、第1加熱工程において、減圧下において乳酸を加熱し、脱

水縮合反応させる。この場合の反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この第1加熱下での反応は、その反応を円滑に進行させるために、乳酸の脱水縮合により生成する副生水を留去させるが、この場合、乳酸2分子の脱水縮合物であるラクチドが留去しないように実施する。このためには、反応圧力を減圧、好ましくは300～500mmHg、より好ましくは350～400mmHgに保持し、この圧力条件下において、100～140℃、好ましくは130～140℃の範囲に加熱するのがよい。この第1加熱工程での反応により、主に、乳酸の3～23分子の脱水縮合物を主成分とする反応生成物が生じる。

### 【0030】

上記第1加熱工程の終了後、第2加熱工程において、高められた平均重合度のオリゴマーが得られるように、前記第1加熱工程における反応温度よりも高められた温度、好ましくは145～180℃、より好ましくは150～160℃の温度に加熱するとともに、反応圧力を10～50mmHg、好ましくは15～20mmHgの圧力に降下させてさらに脱水縮合反応を継続する。

### 【0031】

この反応も、前記第1加熱工程の反応の場合と同様に、反応を円滑に進行させるために副生水を留去させるが、ラクチドが留去しない条件で実施する。反応圧力を前記範囲の圧力にまで降下させる速度（降圧速度）は、ラクチドの留出を回避し、且つ反応効率を高めるためには、0.25～5mmHg／分、好ましくは0.5～1mmHg／分の範囲に保持することが通常は必要である。前記範囲より低い降圧速度では、その所定圧まで降圧させるのに必要な時間が長くなるため好ましくなく、一方、前記範囲より高い降圧速度では、ラクチドが副生水とともに留去するようになるので好ましくない。

### 【0032】

反応圧力が所定圧力にまで降下後、この反応圧力において、さらに反応を継続する。この場合の加熱時間は、3～12時間、好ましくは5～6時間である。

前記第2加熱工程での反応により、平均重合度が3～3.0、好ましくは3～2.3の乳酸オリゴマーが得られるが、この場合のオリゴマー中の環状オリゴマーの割合は、通常、70～80重量%程度である。

## 【0033】

上記第2加熱工程終了後、第3加熱工程において、反応圧力を0.25~5m mHg、好ましくは0.5~1mmHgに保持し、145~180℃、好ましくは150~160℃の温度でさらに反応を継続する。反応時間は3~12時間、好ましくは5~6時間である。この場合に生じる副生水も留去させる。この場合、ラクチドの留去も回避させることができが、反応生成物にはラクチドは殆んど含まれないので、その降圧速度を格別遅くする必要はない。

前記第3加熱工程での反応により、平均重合度3~30、好ましくは3~23で、かつ環状オリゴマーの割合が90重量%以上、好ましくは99重量%以上の乳酸オリゴマーが生成される。

## 【0034】

方法D：

本発明特に好ましい態様では、ラクチドを式(3)： $M_e - N(R^1)(R^2)$ で表されるアルカリ金属化合物の存在下で反応させる。以下、式(3)： $M_e - N(R^1)(R^2)$ について説明する。

## 【0035】

式(3)において、 $M_e$ はアルカリ金属を示し。 $R^1$ 及び $R^2$ は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示す。

ここで脂肪族基としては、炭素数1から12、好ましくは1から6の直鎖状、分枝状、環状又はそれらの組み合わせの飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、オクチル、ドデシル等のアルキル基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロオクチル、シクロドデシル等のシクロアルキル基が挙げられる。脂肪族基は二重結合または三重結合を有する不飽和の炭化水素基でもよい。

## 【0036】

ここで芳香族基としては、炭素数は6~30、好ましくは6~20、より好ましくは6~12、さらに好ましくは6~10のアリール基及びアリールアルキル基が挙げられる。アリール基としては、フェニル、トリル、ナフチル等が挙げら

れ、アリールアルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

### 【0037】

脂肪族基および芳香族基は1以上の置換基を有していてもよい。置換基の種類は特に限定されないが、例えば、直鎖または分岐、鎖状または環状のアルキル基、直鎖または分岐、鎖状または環状のアルケニル基、直鎖または分岐、鎖状または環状のアルキニル基、アリール基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アリールオキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、カルボンアミド基、スルホンアミド基、カルバモイル基、スルファモイル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールオキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、N-アシルスルファモイル基、N-スルファモイルカルバモイル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、アミノ基、アンモニオ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、スルホ基、メルカプト基、アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ウレイド基、複素環基（例えば、窒素、酸素およびイオウ等を少なくとも1個以上含み、3ないし12員環の単環、縮合環）、複素環オキシ基、複素環チオ基、アシル基、スルファモイルアミノ基、シリル基、ハロゲン原子などが挙げられる。上記においてアルキル、アルケニル、アルキニル及びアルコキシの炭素数は一般的には1から12であり、好ましくは1から6であり、アリールの炭素数は一般的には6から20であり、好ましくは6から10である。

### 【0038】

式(3)において、Meはアルカリ金属を示す。アルカリ金属としては、例えば、Li、Na又はKが挙げられ、好ましくはLiである。

式(3)で表される化合物で不斉炭素を有するものは、各々(R)体、(S)体、(R),(S)体の何れでもよい。

### 【0039】

式(3)で表されるアルカリ金属化合物の入手方法は特に限定されず、当業者であれば適宜入手できる。ジイソプロピルアミン等のジアルキルアミンとn-ブ

チルリチウム等のアルキル化アルカリ金属を反応させることによって得ることができる。より具体的には、この反応は、例えば、窒素雰囲気下などの反応に不活性な条件下において、T H F 等の不活性溶媒中にジアルキルアミンを含む溶液と、ヘキサン等の不活性溶媒中にアルキル化アルカリ金属を含む溶液とを混合して攪拌することで行うことができる。反応温度は、反応が進行する限り特に限定されないが、好ましくは-78℃から室温である。反応時間は適宜設定できる。

#### 【0040】

ラクチドを式(3)の化合物の存在下で重合させる場合、式(3)の化合物(Me-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>))の使用量は、ラクチド1モル当たり好ましくは1~0.1モルであり、より好ましくは0.2~0.3モルである。

#### 【0041】

ラクチドの重合反応を行う際の反応温度は、反応が進行する限り特に限定されないが、好ましくは-100℃~室温であり、より好ましくは-78℃~室温である。

#### 【0042】

ラクチドの重合反応は、好ましくは反応溶媒の存在下で実施される。反応溶媒は反応に不活性な溶媒であれば特に制限されないが、好ましくはテトラヒドロフラン等の環状エーテル、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等を用いることができる。反応雰囲気としては、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気を使用することができる。反応圧力は特に制約されず、好ましくは常圧である。

#### 【0043】

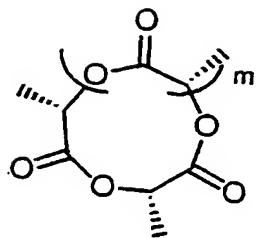
上記方法で得られる鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物の組成は、反応助剤として用いる式(3)の化合物の種類や反応条件などによって変化するが、好ましくは、環状乳酸オリゴマーよりも鎖状乳酸オリゴマーの含有量が高い。

#### 【0044】

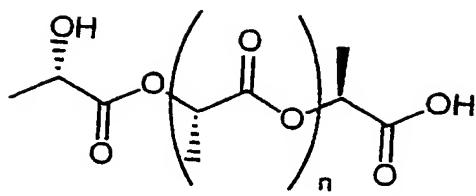
上記した方法によれば、下記式(1)又は(2)：

#### 【0045】

## 【化2】



(1)



(2)

## 【0046】

(式中、mは1～18の整数を示し、nは1～18の整数を示す)  
で表される鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物が製造される。

## 【0047】

なお、上記方法A、B、C及びDは本発明で用いるポリ乳酸混合物の製造方法の具体例の一部を示したものにすぎず、本発明においては他の方法で製造されたポリ乳酸混合物を用いることもできる。

## 【0048】

本発明の薬剤は、前記の必須成分に加えてさらに必要に応じ、本発明の効果を損なわない範囲内で、医薬品類、医薬部外品類などの製剤に使用される成分や添加剤を任意に選択・併用して製造することができる。本発明の薬剤は、単独の医薬品類として使用できる以外に、医薬品類や医薬部外品類などに配合して用いることもできる。

## 【0049】

本発明の薬剤の形態は特に限定されず、経口投与又は非経口投与用の製剤形態の中から目的に最も適した適宜の形態のものを選択することが可能である。

経口投与に適した製剤形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、ドリンク剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤、懸濁剤、チュアブル剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、例えば、注射剤（皮下注射、筋肉内注射、又は静脈内注射など）、外用剤、点滴剤、吸入剤、噴霧剤などが挙げられるが、これらに限定されることはない。

## 【0050】

経口投与に適当な液体製剤、例えば、溶液剤、乳剤、又はシロップ剤などは、水、ショ糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを用いて製造することができる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、又は顆粒剤などの固体製剤の製造には、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いることができる。

#### 【0051】

非経口投与に適当な注射用又は点滴用の製剤は、好ましくは、受容者の血液と等張な滅菌水性媒体に有効成分である上記の物質を溶解又は懸濁状態で含んでいる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体などを用いて溶液を調製することができる。腸内投与のための製剤は、例えば、カカオ脂、水素化脂肪、又は水素化カルボン酸などの担体を用いて調製することができ、座剤として提供される。また、噴霧剤の製造には、有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させることができ、受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ有効成分の吸収を容易ならしめる担体を用いることができる。担体としては、具体的には、乳糖又はグリセリンなどが例示される。有効成分である物質及び使用する担体の性質に応じて、エアロゾル又はドライパウダーなどの形態の製剤が調製可能である。これらの非経口投与用製剤には、グリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種又は2種以上の飲食品を添加することもできる。

#### 【0052】

本発明の薬剤の投与量及び投与回数は、投与の目的、投与形態、摂取者の年齢、体重又は性別などの条件などを含む種々の要因により適宜設定することができるが、一般的には、有効成分の投与量として一日当たり1～10,000mg/k

g、好ましくは10～2000mg/kg、より好ましくは10～200mg/kgである。上記投与量の製剤を一日1～4回程度に分けて投与することが好ましい。

#### 【0053】

本発明の薬剤の投与時期は特に限定されず、抗癌剤の副作用の抑制する場合には、抗癌剤の投与前、投与中、又は投与後の何れの時期に投与してもよい。また、本発明の脱毛抑制剤は脱毛抑制作用を有するため、抗癌剤の投与の際だけでなく、健康食品や医薬品として日頃から摂取しておくこともできる。

#### 【0054】

本発明はさらに、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む抗癌剤副作用抑制および脱毛抑制のための飲食品にも関する。即ち、本発明で用いる縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、上記したような単独の製剤の形態で使用するのみならず、飲食品の中に配合して用いることができる。

本発明の飲食品は、ポリ乳酸混合物を分解させることなく配合し得るものであれば、その配合形態には特に制限はない。

#### 【0055】

本発明の飲食品の製品の具体例としては、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプレメント、飼料、飼料添加物などと一般に呼称される、飲料を含む健康食品または補助食品が挙げられる。

#### 【0056】

飲食品の具体例としては、例えば、チューインガム、チョコレート、キャンディー、錠菓、ゼリー、クッキー、ビスケット、ヨーグルト等の菓子類、アイスクリーム、氷菓等の冷菓類、茶、清涼飲料（ジュース、コーヒー、ココア等を含む）、栄養ドリンク剤、美容ドリンク剤等の飲料、パン、ハム、スープ、ジャム、スパゲティー、冷凍食品など任意の飲食品を挙げることができる。あるいは、本発明で用いるポリ乳酸混合物は調味料又は食品添加剤などに添加して用いることもできる。本発明の飲食品を摂取することにより抗癌剤副作用抑制効果が發揮さ

れ、また脱毛抑制効果が発揮され、実質的に有害な副作用を示さない安全な飲食品を提供することができる。

本発明の飲食品は、ポリ乳酸混合物を、食品に使われる一般的な原料に直接混合、分散したのち、公知の方法により所望の形態に加工することによって得ることができる。

#### 【0057】

本発明の飲食品はあらゆる形態の飲食品を包含するものであり、その種類は特に制限されず、上記したような各種飲食物、あるいは各種栄養組成物、例えば各種の経口又は経腸栄養剤や飲料等に、本発明の抗癌剤副作用抑制剤を配合して飲食品として提供することができる。このような飲食品の組成としては、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の他に、蛋白質、脂質、糖質、ビタミン及び／又はミネラル類などを含めることができる。飲食品の形態は特に限定されず、摂取しやすい形態であれば、固形、粉末、液体、ゲル状、スラリー状等のいずれであってもよい。

#### 【0058】

飲食品中におけるポリ乳酸混合物の含有量は特に限定されないが、一般的には0.1～20重量%、より好ましくは0.1～10重量%程度である。

飲食品に含まれるポリ乳酸混合物の量は、本発明の目的とする抗癌剤副作用抑制作用又は脱毛抑制作用を発揮できる程度に含まれることが好ましく、好ましくは摂取される飲食物1食中に0.1gから10g程度、より好ましくは0.5gから3g程度である。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例についていかなる点においても限定されることはない。

#### 【0059】

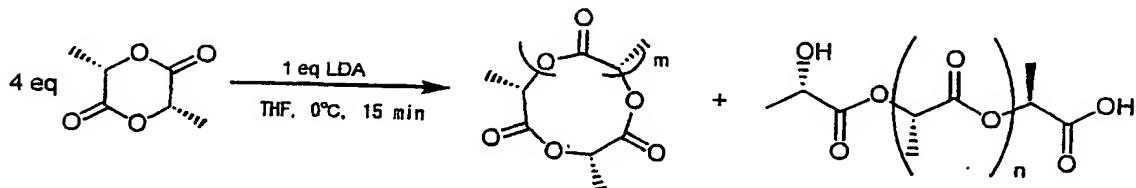
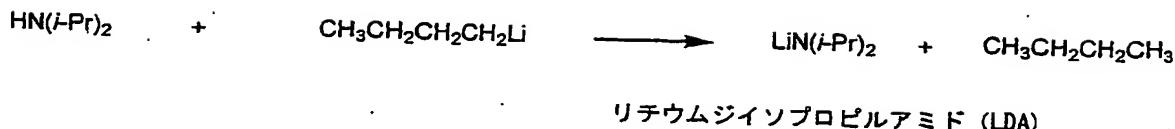
##### 【実施例】

製造例1：ポリ乳酸混合物（以下、CPLとも称する）の製造

製造例1の反応図を以下に示す。

#### 【0060】

## 【化3】



## 【0061】

窒素雰囲気下、0℃でジイソプロピルアミン0.101g (1mmol) の5mL THF溶液にn-ブチルリチウム (1.6Mヘキサン溶液) 0.63mL (1mmol) を加え、10分間攪拌し、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)とした後、L-(−)-ラクチド0.577g (4mmol) の4mL THF溶液を加え、15分間攪拌し反応させた。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液20mLを加え、反応を処理し、さらに水10mLを加えた。THF (50mL) で5回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、有機溶媒を減圧濃縮し、粗生成物0.53gを得た。得られた粗生成物にエーテル6mLを加え、超音波洗浄器にて10分間浸漬し、濾過し、融点125~129℃の白色固体生成物0.39gを得た。

## 【0062】

得られた生成物の物性データを図1から図7に示す。図1から図7に示したFABMS及びNMRデータから、固体生成物中に3量体から21量体の環状乳酸オリゴマーと3量体から27量体の鎖状乳酸オリゴマーが存在することが確認された。

## 【0063】

## 試験例1：

## (材料および方法)

実験動物は肺胞上皮過形成を自然発症するモデルマウス (CBA/J) のオス

を用いた。このマウスは、生後12～15週目で肺胞上皮過形成が発症する。そこで、生後19週目まで通常飼料で飼育し、その後に0.01%CPL（製造例1で製造したもの）混餌飼料投与群、アドレアマイシン（ADM）投与群、0.01%CPL混餌飼料およびアドレアマイシン投与群、および無処置群に分けた。CPLは粉末飼料（CE-2）に混合した。アドレアマイシン（ADM）は、各個体あたり1日量を0.1mg/kgとし、1日1回3日間連続して腹腔投与した後、11日間休薬した。これを1クールとし、8クールを行った。

#### 【0064】

ADMの投与時にマウスの体重計測と全身状態の観察を行った。特に、脱毛の有無について注意して観察した。また、生後36週目と37週目（投与期間17週と18週）に剖検し、試料を採取した。摘出した左右の肺からそれぞれ3箇所、合計6箇所で組織片を採取して固定し、親水性メタクリル樹脂に包埋した切片にH-E染色を施し、肺胞上皮過形成の範囲を比較した。

#### 【0065】

（結果）

##### （1）体重の変化

隔週ごとに全個体の体重を測定したが、各群における有意差は認められなかった。

##### （2）副作用軽減効果について

ADM単独投与群において、眼球周囲と上唇の皮膚で脱毛が90%の個体（10例中9例）で認められた。CPL単独投与群やADMとCPLの併用投与群においては、このような脱毛は全個体で認められず、CPLにADMによる副作用抑制効果が認められた（表1）

#### 【0066】

#### 【表1】

表1：副作用（脱毛）の出現についての比較

	眼球周囲の脱毛が 発生した個体数	上唇部の脱毛が 発生した個体数
CPL投与群（n=7）	0	0

CPL/ADM投与群 (n=8)	0	0
ADM投与群 (n=10)	9	9
<u>無処置群 (n=10)</u>	0	0

## 【0067】

## (3) 過形成抑制効果について

各個体から摘出した左右肺の組織片（各3箇所、合計6箇所）の組織切片を作成し、切片中に含まれる過形成の範囲を5段階に分けて各群を比較した。結果を図8に示す。図8の結果から分かるように、CPL投与群では、過形成の出現率が10%未満の切片が全体の69.1%を占め、ADM投与群の8.3%の約8.3倍に達していた。同様に併用投与群（CPL/ADM投与群）においても47.8%であり、ADM単独投与群の約5.8倍であった。

以上の結果から、CPLの過形成抑制効果はADMの効果に比べて優れており、併用投与によってもADMの効果を増強させることが明らかとなった。

## 【0068】

また、各個体レベルにおける過形成の出現範囲を比較した結果、出現範囲が30%未満に留まった個体はCPL投与群では7個体中5個体（71.4%）であり、併用投与群（CPL/ADM）では8個体中3固体（37.5%）であったが、ADM群では無処置群と同様すべての個体に50%以上過形成が出現した切片が観察された（図9）

## 【0069】

## (まとめ)

CPLとADMの抗腫瘍効果について、肺胞上皮過形成の抑制効果を指標として比較した結果、本実施例の投与条件ではCPLの抑制効果の方がADMの抑制効果よりも高かった。

ADM投与群では90%の個体に脱毛が認められ、ADMの副作用が発現したと考えられる。一方、CPL投与群では全個体に脱毛は観察されず、外見上副作用と考えられる異常所見は認められなかった。

ADMを投与した実験群にCPLを投与してその影響を検討した結果、CPLはADMの腫瘍抑制効果を増強させ、ADM投与群で発現した脱毛を抑制するこ

とが判明した。

### 【0070】

#### 【発明の効果】

本発明の抗癌剤副作用抑制剤および脱毛抑制剤は、抗癌剤の投与による脱毛などの副作用を抑制するために使用することができる。また、本発明の抗癌剤副作用抑制剤は、抗癌剤による抗腫瘍効果を増強することができる。さらに、本発明において有効成分として用いられるポリ乳酸混合物は、生体成分に由来する乳酸の低縮合体であることから、生体適合性が高く、副作用が少ない。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【図1】

図1は、製造例1で得た生成物のpositiveモードFABMSスペクトルの全体図を示す。Range: m/z 10.0000～1305.5900

##### 【図2】

図2は、製造例1で得た生成物のnegativeモードFABMSスペクトルの全体図を示す。Range: m/z 10.0000～2000.0000

##### 【図3】

図3は、製造例1で得た生成物のnegativeモードFABMSスペクトルの拡大図を示す。Range: m/z 10.0000～501.9260

##### 【図4】

図4は、製造例1で得た生成物のnegativeモードFABMSスペクトルの拡大図を示す。Range: m/z 490.2980～1003.7700

##### 【図5】

図5は、製造例1で得た生成物のnegativeモードFABMSスペクトルの拡大図を示す。Range: m/z 999.9500～1504.3400

##### 【図6】

図6は、製造例1で得た生成物のnegativeモードFABMSスペクトルの拡大図を示す。Range: m/z 1484.5300～2000.0000

##### 【図7】

図7は、製造例1で得た生成物のNMRスペクトルの全体図を示す。

【図8】

図8は、CPLとアドレアマイシンの過形成抑制効果を示す。

【図9】

図9は、各群における過形成の出現範囲を比較した結果を示す。

特願 2002-170781

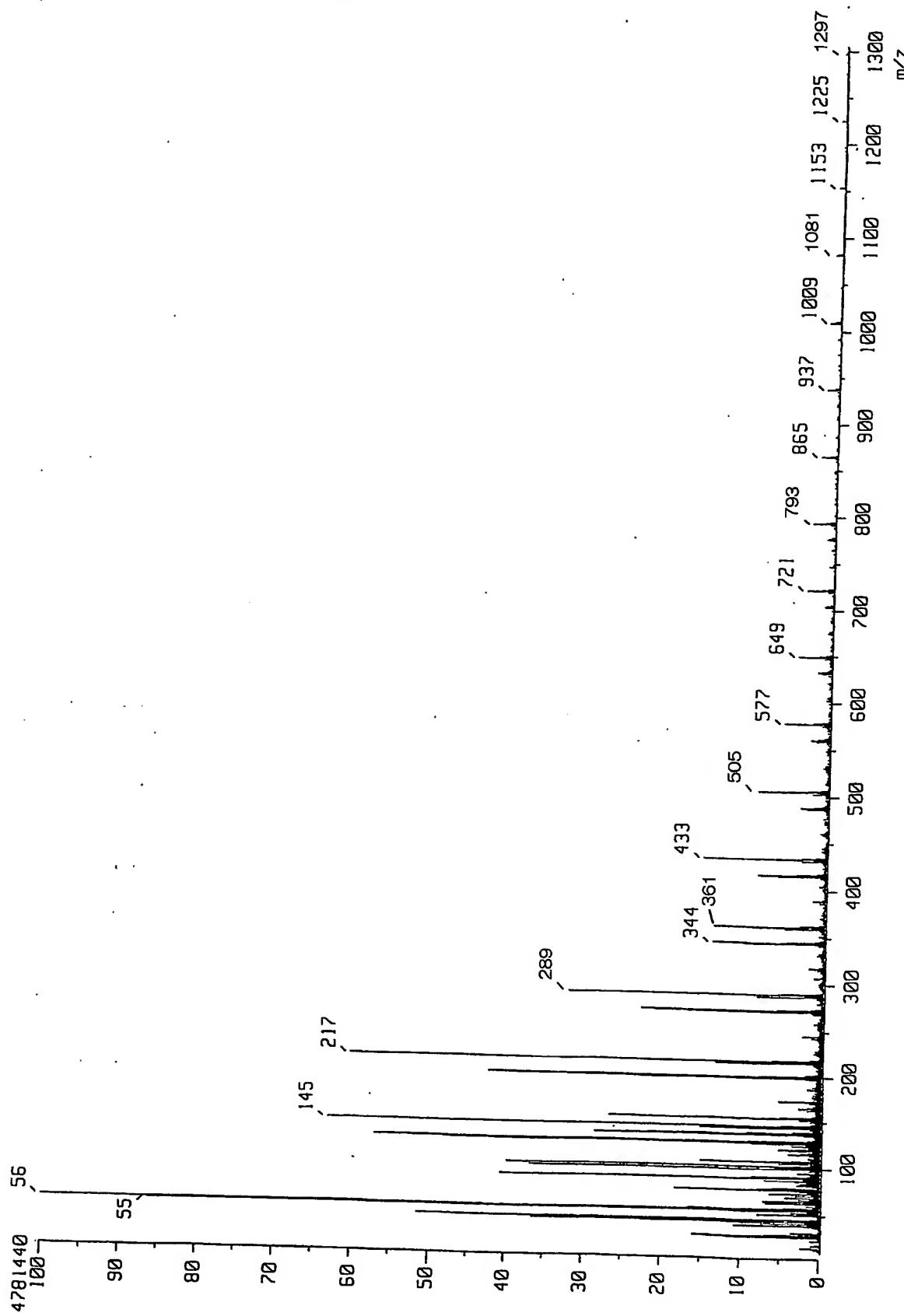
ページ： 1/

【書類名】

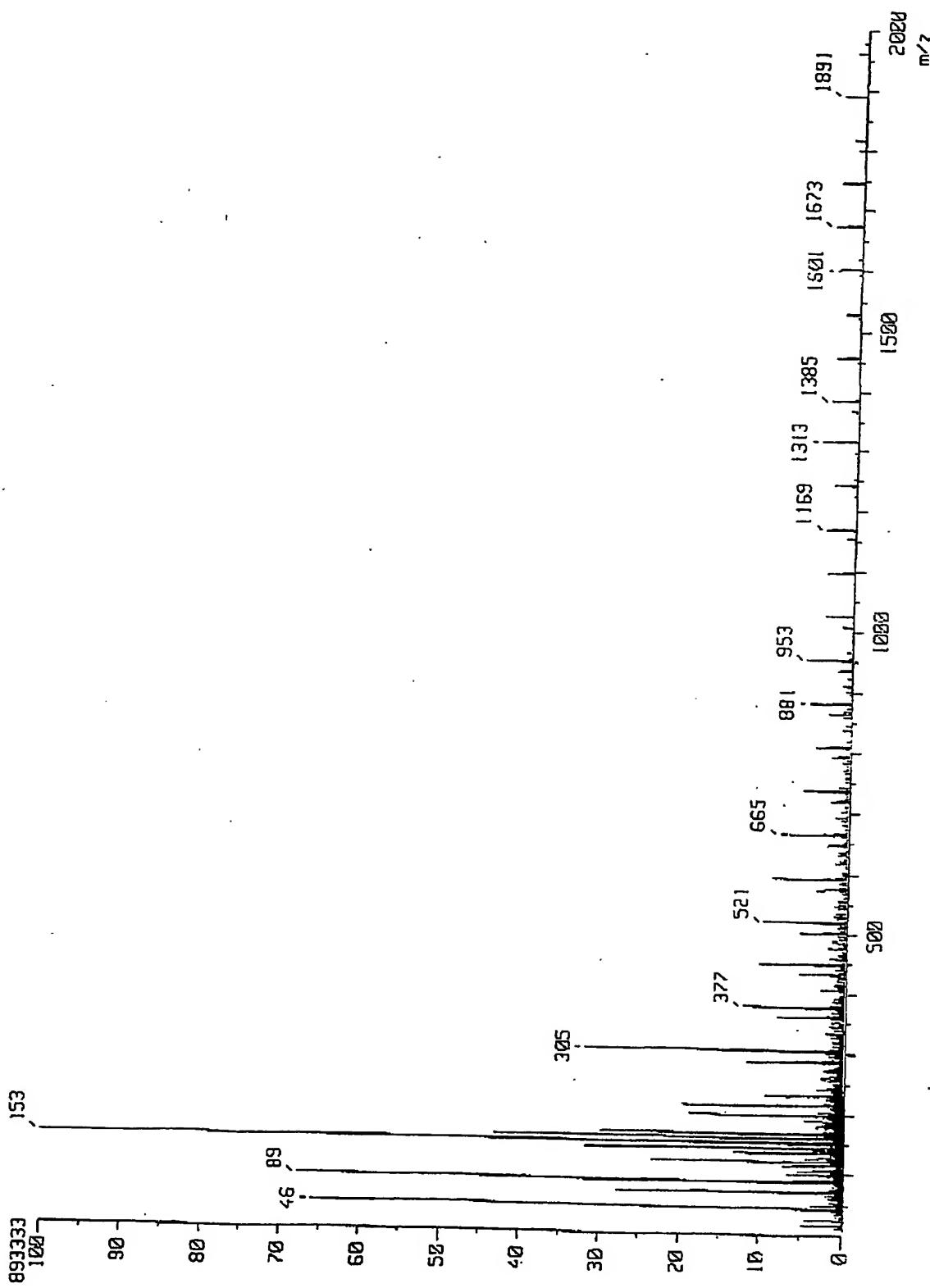
図面

【図 1】

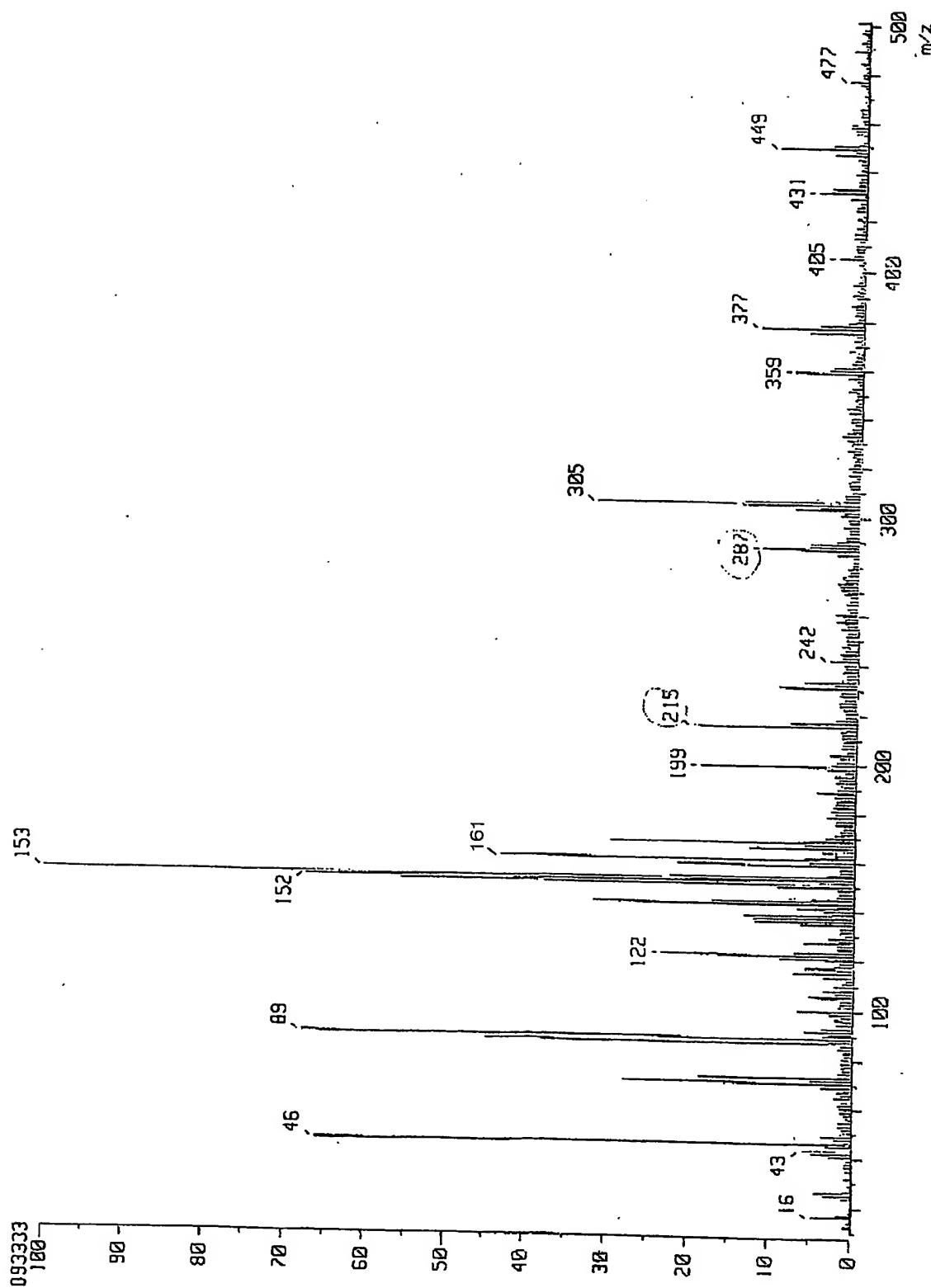
出証特 2003-3056626



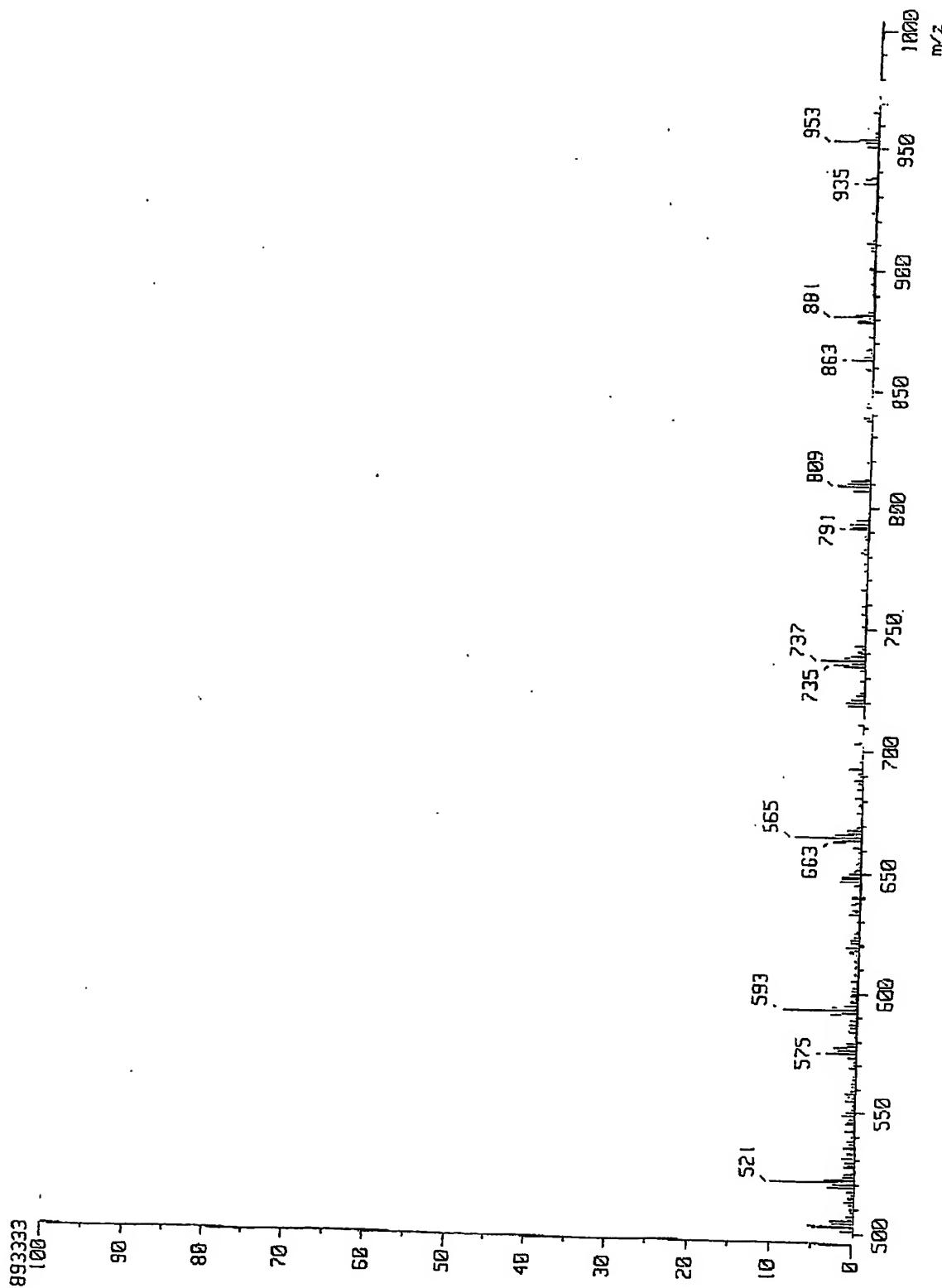
【図2】



【図3】

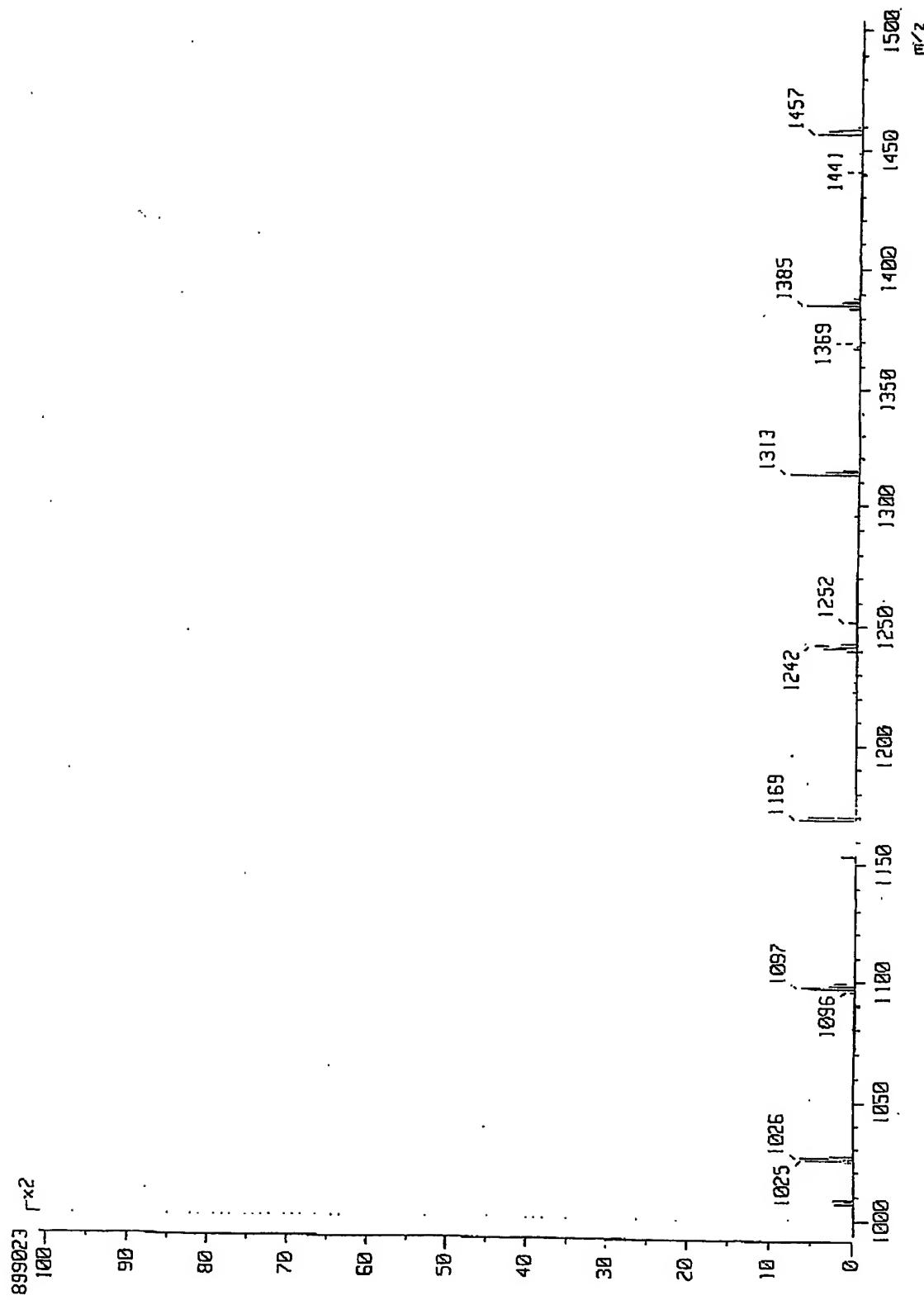


【図4】

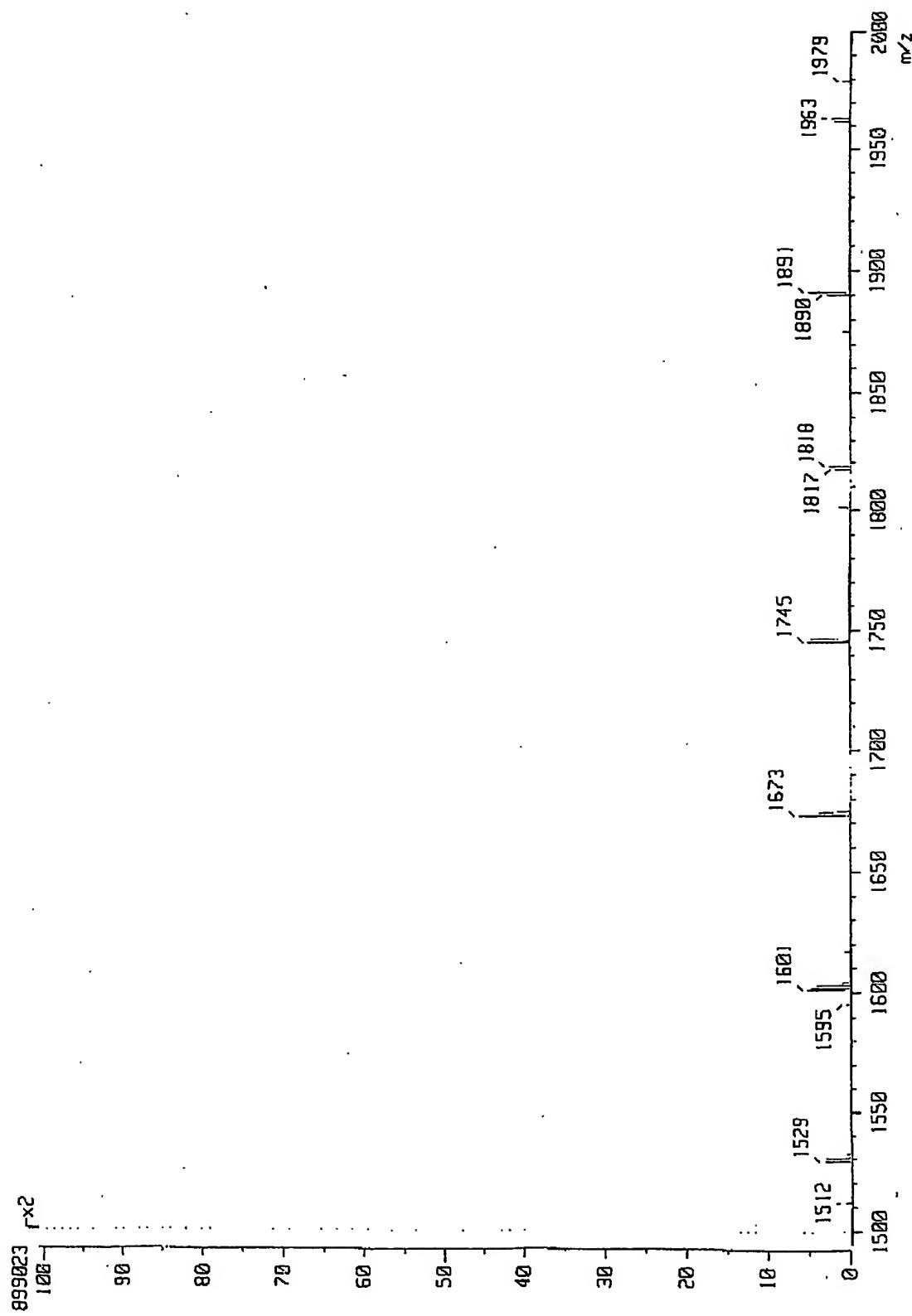


出証特2003-3056626

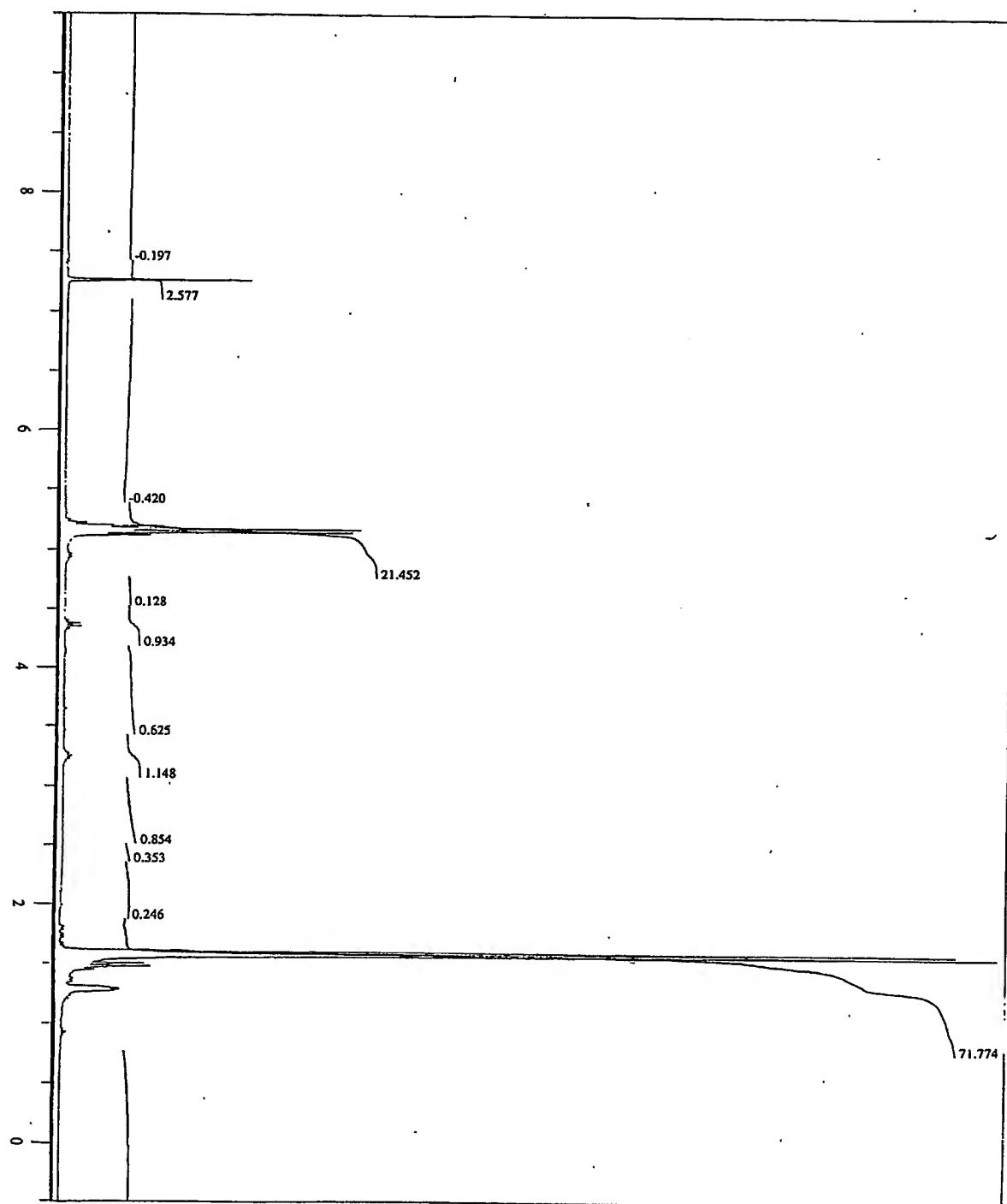
【図 5】



【図6】

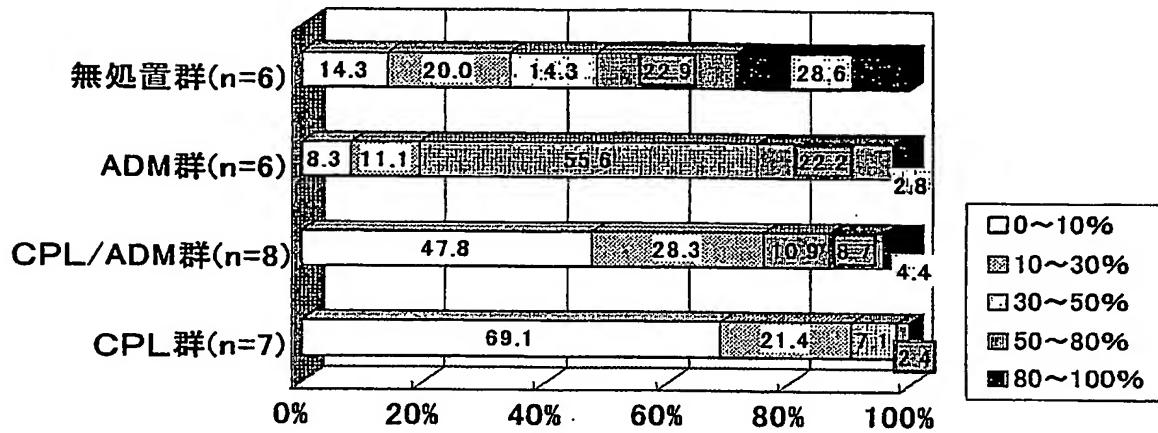


【図7】



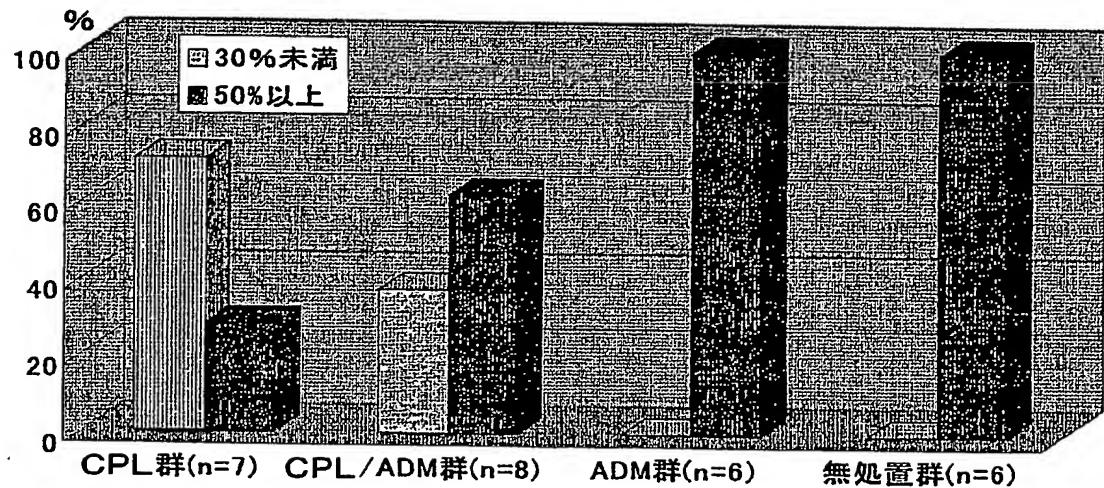
【図8】

## CPLとアドレアマイシン(ADM)の過形成抑制効果



【図9】

## 各群における過形成の出現範囲の比較



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗癌剤の使用により生じる脱毛などの副作用を抑制することができる新規な抗癌剤副作用抑制剤を提供すること。

【解決手段】 縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む抗癌剤副作用抑制剤。

【選択図】 なし

特願2002-170781

出願人履歴情報

識別番号 [592066572]

1. 変更年月日 1993年 8月31日

[変更理由] 住所変更

住 所 京都府福知山市篠尾町995番地  
氏 名 天藤製薬株式会社

願2002-170781

出願人履歴情報

識別番号 [596031963]

1. 変更年月日 1996年 3月 7日

[変更理由] 新規登録

住所 神奈川県伊勢原市下糟屋164番地  
氏名 東海教育産業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**